

氏 名	安 田 隆 弘		
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)		
学 位 記 番 号	第 4506 号		
学位授与年月日	平成 16 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者		
学 位 論 文 名	C型慢性肝炎患者における肝組織中IFNAR2発現量とインターフェロン 治療の 抗ウイルス効果との関連性		
論文審査委員	主 査 教 授 荒 川 哲 男	副主査 教 授 平 川 弘 聖	
	副主査 教 授 塩 見 進		

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】C 型慢性肝炎に対してインターフェロン (IFN) 治療が広く行なわれているが、その効果は限られている。IFN は生体において細胞膜表面のレセプターを介して細胞内に抗ウイルス蛋白を誘導するため、肝組織の IFN レセプター発現と治療効果との関連性を検討した。

【対象・方法】C 型慢性肝炎患者 30 例を対象にして、IFN 治療前に肝生検にて得られた肝組織中の Interferon / receptor (IFNAR2) 発現量を免疫染色法にて測定した。IFN 治療は IFN を 4 週間連日投与後 20 週間週 3 回投与にて行なった。治療中、経時的に末梢血単核細胞を採取し IFN 誘導蛋白である MxA 蛋白を ELISA 法にて測定を行ない、治療前の肝組織中 IFNAR2 発現量と関連性を検討した。

【結果】治療前においては肝組織中 IFNAR2 発現量と MxA 蛋白は相関が見られなかった。しかし、治療 2 , 4 , 12 週目において両者には有意な正の相関がみられ、治療終了時には MxA 蛋白発現量と治療前 IFNAR2 発現量との相関は消失していた。また、治療終了後 4 週目の MxA 蛋白発現量は、治療前 IFNAR2 発現量と相関を認めたが、発現量は全体に減少し、極めて低値を示していた。IFN 治療 2 週目の血清 hepatitis C virus (HCV) RNA 消失例と陽性例の治療前の肝組織 IFNAR2 発現量はそれぞれ $3.19 \pm 2.25\text{U}$ と $2.43 \pm 2.11\text{U}$ であり、前者で有意に ($p < 0.05$) 高かった。終了後 6 ケ月間持続 HCV RNA 陰性例では陽性例と比較した場合、前者で治療前の肝組織 IFNAR2 発現量は高かったが、有意差は今回の検討で認めなかった。

【結論】治療前の肝組織 IFNAR2 発現量は治療中の IFN による抗ウイルス効果をよく反映しており、治療早期の血清 HCV RNA 消失と強い関連が認められ、治療効果予測因子として有用であると考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

C 型慢性肝炎に対してインターフェロン (IFN) 治療が広く行なわれているが、その効果は限られている。IFN は、生体において細胞膜表面のレセプターを介して細胞内に抗ウイルス蛋白を誘導するため、本研究は、肝組織の IFN レセプター発現と治療効果との関連性を検討する目的で行われたものである。

C 型慢性肝炎患者 30 例を対象にして、IFN 治療前に肝生検にて得られた肝組織中の IFNAR2 発現量を免疫染色法にて測定した。IFN 治療は IFN- を 4 週間連日投与後 20 週間週 3 回投与にて行なった。治療中、経時的に末梢血単核細胞を採取し IFN 誘導蛋白である MxA 蛋白を ELISA 法にて測定を行ない、治療前の肝組織中 IFNAR2 発現量と関連性を検討した。

その結果、治療前においては肝組織中 IFNAR2 発現量と MxA 蛋白は相関が見られなかった。しかし、治療 2 , 4 , 12 週目において両者には有意な正の相関がみられ、治療終了時には MxA 蛋白発現量と治療前 IFNAR2 発現量との相関は消失していた。また、治療終了後 4 週目の MxA 蛋白発現量は、治療前 IFNAR2 発現量と相関を認めたが、

発現量は全体に減少し、極めて低値を示していた。IFN 治療 2 週目の血清 hepatitisC virus (HCV) RNA 消失例と陽性例の治療前の肝組織 IFNAR2 発現量はそれぞれ $3.19 \pm 2.25\text{U}$ と $2.43 \pm 2.11\text{U}$ であり、前者で有意に ($p < 0.05$) 高かった。終了後 6 ケ月間持続 HCV RNA 陰性例では陽性例と比較した場合、前者で治療前の肝組織 IFNAR2 発現量は高かったが、有意差は今回の検討で認めなかった。

以上より、治療前の肝組織 IFNAR2 発現量は治療中の IFN による抗ウイルス効果をよく反映しており、治療早期の血清 HCV RNA 消失と強い関連が認められ、治療効果予測因子として有用であると考えられた。

この成績は、C 型慢性肝炎に対する IFN 治療において、抗ウイルス効果の予測を可能にするものであり、本疾患の治療法の選択に寄与することから、著者は博士（医学）の称号を授与されるに値するものと判定した。